

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

6 novembre 2013

*Le projet d'avis adopté par la Commission de la Transparence le 10 juillet 2013
a fait l'objet d'une audition le 6 novembre 2013*

YERVOY 5 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

Flacon de 10 ml (CIP : 34009 580 877 0 7)

Flacon de 40 ml (CIP : 34009 580 878 7 5)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

DCI	Ipilimumab
Code ATC (2011)	L01XC11 (anticorps monoclonal – antinéoplasique)
Motifs de l'examen	- Réévaluation de l'amélioration du Service Médical Rendu à la demande du laboratoire, conformément à l'article R 163-12 du code de la sécurité sociale - Réévaluation, notamment de la population cible, à la demande de la Commission dans son avis du 14 décembre 2011
Listes concernées	Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication(s) concernée(s)	« YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résecable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement »

ASMR	Au regard des nouvelles données disponibles, l'ipilimumab (YERVOY) conserve son amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
Place dans la stratégie thérapeutique	L'utilisation d'ipilimumab devrait être réservée aux patients en situation d'échappement non agressif, c'est-à-dire des patients avec des métastases en échappement avec progression lente, état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois
Population cible	Au total la population cible de YERVOY chez les patients avec un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu un traitement peut être estimée entre 1500 et 2400 patients mais cette population cible est surestimée dans la mesure où YERVOY doit être réservé aux patients en échappement d'un mélanome non agressif, population qui ne peut être quantifiée.

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (centralisée) : 13 juillet 2011 Etats membres rapporteurs : Espagne, Pays-bas L'AMM est assortie d'un PGR qui inclut notamment : - un suivi en routine des effets indésirables (mesures d'évaluation des risques), - la mise à disposition des professionnels de santé et des patients des documents sur le bon usage du produit. Par ailleurs, les laboratoires BMS se sont engagés à mettre en place : - une étude comparative randomisée visant à évaluer l'efficacité en terme de survie et la sécurité des posologies 3 mg/kg versus 10 mg/kg dans le traitement du mélanome avancé (CA184-169) ; - une étude internationale, prospective, observationnelle chez les patients atteints de mélanome non résecable ou métastatique (CA 184-143). Une demande d'extension d'indication en première ligne de traitement du mélanome avancé est actuellement en cours à l'EMA (procédure EMEA/H/C/002213/II/0008).												
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Médicament réservé à l'usage hospitalier, réservé aux oncologues ou médecins ayant des compétences en oncologie.												
Classification ATC	<table><tr><td>2011</td><td></td></tr><tr><td>L</td><td>Antinéoplasiques et immunomodulateurs</td></tr><tr><td>L01</td><td>Agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01X</td><td>Autres agents antinéoplasiques</td></tr><tr><td>L01XC</td><td>Anticorps monoclonaux</td></tr><tr><td>L01XC11</td><td>ipilimumab</td></tr></table>	2011		L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs	L01	Agents antinéoplasiques	L01X	Autres agents antinéoplasiques	L01XC	Anticorps monoclonaux	L01XC11	ipilimumab
2011													
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs												
L01	Agents antinéoplasiques												
L01X	Autres agents antinéoplasiques												
L01XC	Anticorps monoclonaux												
L01XC11	ipilimumab												

02 CONTEXTE

Cette spécialité a été examinée par la Commission de la transparence dans le cadre d'une demande de première inscription en 2011. La Commission a rendu un avis le 14 décembre 2011 et a conclu de la manière suivante :

- SMR important,
- « En l'absence d'alternative validée par une AMM¹, l'ipilimumab (YERVOY) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique. »
- « La population cible de YERVOY peut être estimée entre 650 et au maximum 1 900 patients. Cette estimation sera revue au regard de l'ensemble des données disponibles lors de l'évaluation du vémurafénib par la Commission de la transparence. »

Dans ses recommandations, la Commission avait également considéré que « Compte-tenu de l'efficacité modeste démontrée dans l'étude pivot par rapport au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, de la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés avec l'ipilimumab, des études post-AMM en cours pour justifier le choix posologique (3 versus 10 mg/kg) et de l'évolution en cours de la stratégie thérapeutique, comprenant notamment l'arrivée du vémurafénib (en ATU de cohorte depuis 2011, accepté par la FDA en août 2011 et ayant obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011), la Commission de la transparence souhaite réévaluer cette spécialité dans un an. »

¹ Lors de l'examen du dossier d'inscription de YERVOY en 2011, le vémurafénib, était alors en ATU de cohorte depuis mai 2011, et avait bénéficié d'une approbation par la FDA en octobre 2011 et avait obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011.

L'inscription de cette spécialité a été réalisée dans les mélanomes malins métastatiques n'ayant pas de mutation de B-RAF.

L'objet du présent dépôt consiste en une double demande :

- réévaluation de l'ASMR avec une revendication d'ASMR III, de la part du laboratoire,
- réévaluation, notamment de la population cible à la demande de la Commission.

03 INDICATION THERAPEUTIQUE

« YERVOY est indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement. »

04 POSOLOGIE

« Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialistes expérimentés dans le traitement du cancer.

Posologie

Adultes : Le traitement d'induction de YERVOY se fait à la dose de 3 mg/kg en perfusion intraveineuse sur une période de 90 minutes, toutes les 3 semaines pour un total de 4 doses. Sauf en cas d'intolérance, les patients doivent recevoir l'intégralité du traitement d'induction (4 doses), sans tenir compte de l'apparition de nouvelles lésions ou de la croissance des lésions existantes. L'évaluation de la réponse tumorale ne doit être effectuée qu'à la fin du traitement d'induction. Les fonctions hépatique et thyroïdienne doivent être évaluées avant l'instauration d'un traitement par YERVOY et avant chaque administration. De plus, tout signe ou symptôme évocateur d'effets indésirables immunologiques, tels que diarrhée et colite, doit être évalué pendant le traitement par YERVOY (voir tableaux 1A, 1B et la rubrique 4.4 du RCP).

Arrêt définitif du traitement ou annulation de dose : La prise en charge d'un effet indésirable immunologique peut nécessiter l'annulation d'une dose ou l'arrêt définitif du traitement par YERVOY et l'instauration d'une corticothérapie systémique à hautes doses ou, dans certains cas, l'association d'un traitement immunosuppresseur (voir rubrique 4.4 du RCP).

La diminution des doses n'est pas recommandée. Les doses non administrées suite à l'émergence d'effets indésirables ne doivent pas être rattrapées. Les recommandations d'arrêt définitif du traitement ou d'annulation de dose sont décrites dans les Tableaux 1A et 1B (cf. RCP). Les recommandations détaillées de la prise en charge des effets indésirables d'origine immunologique sont décrites à la rubrique 4.4 du RCP.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les enfants de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. YERVOY ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Populations particulières :

Patients âgés : Aucune différence en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes (< 65 ans) traités par YERVOY. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire dans cette population.

Insuffisance rénale : La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les insuffisants rénaux n'ont pas été étudiées. D'après les résultats pharmacocinétiques dans la population étudiée, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2 du RCP).

Insuffisance hépatique : La sécurité et l'efficacité de YERVOY chez les patients présentant une insuffisance hépatique n'ont pas été étudiées. YERVOY doit être administré avec prudence chez les patients dont les taux de transaminases sont $\geq 5 \times$ LSN ou les taux de bilirubine sont $> 3 \times$ LSN à l'état de base (voir rubrique 5.1 du RCP).

Mode d'administration

Le temps de perfusion recommandé est de 90 minutes.

YERVOY peut être utilisé en administration intraveineuse sans dilution ou être dilué dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9%) ou de glucose à 50 mg/ml (5%) à des concentrations de 1 mg/ml à 4 mg/ml et conservé dans des flacons en verre ou des poches en PVC ou sans PVC.

YERVOY ne doit pas être injecté en IV directe rapide ni en bolus IV.

Pour les instructions concernant la préparation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP ».

05 BESOIN THERAPEUTIQUE^{2,3,4}

Les mélanomes métastatiques sont associés à un pronostic vital défavorable (médiane de survie de 7 mois).

La prise en charge actuelle s'oriente dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non de la mutation B-RAF (retrouvée dans 40 à 60% des cas^{5,6}). Dès lors, deux situations sont envisageables :

- Patients avec mutation B-RAF : le choix du traitement passe alors par une thérapie ciblée par le vémurafénib (ZELBORAF) en première intention.
- Patients sans mutation B-RAF : le traitement repose sur un traitement de chimiothérapie classique reposant sur la dacarbazine, le temozolomide, ou la fotémustine. Les hautes doses d'IL-2, le paclitaxel (hors AMM) en association ou non au carboplatine (hors AMM), peuvent également être utilisés² avec des taux de réponses modestes de l'ordre de 20% et des taux de rémissions complètes de moins de 5% (Source NCCN 2013).

Les récurrences de mélanomes sont résistantes à la plupart des thérapeutiques classiques notamment la dacarbazine ou les cytokines.

L'ipilimumab (YERVOY) est indiqué dans le traitement du mélanome au stade avancé en échec à au moins une ligne de traitement par chimiothérapie.

² NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Version 2.2013.

³ Guide ALD. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique Mélanome cutané. HAS Février 2008

⁴ Mélanome cutané métastatique. INCA octobre 2013

⁵ Keith T. et al. Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2010; 363:809-19

⁶ Programme INCa pour la détection prospective des biomarqueurs émergents dans le cancer du poumon, le cancer colorectal et le mélanome : une nouvelle approche pour un accès rapide aux thérapies ciblées. INCA juin 2010.

06 COMPARATEURS CLINIQUEMENT PERTINENTS

06.1 Médicaments

YERVOY (ipilimumab) est le premier anticorps monoclonal indiqué dans le traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement.

Ses comparateurs sont les autres moyens thérapeutiques utilisés dans le traitement des mélanomes métastatiques et recommandées par le NCCN 2013 :

- les chimiothérapies :
 - * dacarbazine (DETICENE et génériques) laboratoire *SANOFI*, **SMR important**,
 - * fotémustine (MUPHORAN) laboratoire *SERVIER*, **SMR important**,
 - * temozolomide (TEMODAL et génériques) laboratoire *SHERING PLOUG*, utilisé hors AMM.
- une immunothérapie :
 - * interféron alpha-2a (ROFERON) laboratoire *ROCHE*, **SMR important**,
 - * aldesleukin (PROLEUKIN) laboratoire *ROCHE*, **SMR important**,
- une thérapie ciblée :
 - vémurafénib (ZELBORAF) laboratoire *ROCHE*, indiqué « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résécable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600 », **SMR important, ASMR III dans la stratégie de traitement du mélanome non résécable ou métastatique et porteur d'une mutation BRAF V600. Avis du 03/10/2012**

06.2 Autres technologies de santé

Chez les patients avec mélanomes de stade IV métastatique limité, la résection chirurgicale des métastases est recommandée.

► Conclusion

Les comparateurs médicamenteux cités sont tous cliniquement pertinents.

07 INFORMATIONS SUR LE MEDICAMENT AU NIVEAU INTERNATIONAL

Pays	Prise en charge	
	Oui/Non/Evaluation en cours ou changement acté	Périmètres (indications) et condition(s) particulières
Allemagne	Oui ⁷	Indication de l'AMM
Angleterre	Oui ⁸	
Autriche	Oui	
Belgique	Oui	
Chypre	Oui	
Danemark	Oui	
Espagne	Oui	
Finlande	Oui	
Irlande	Oui	
Islande	Oui	
Italie	Évalué comme thérapeutique innovante par AIFA ⁹	
Luxembourg	Oui	
Norvège	Oui	
Pays Bas	Oui	
Slovénie	Oui	Remboursé pour les stades métastatiques M1a et M1b
Suède	Oui	Indication de l'AMM
Suisse	Oui	
Bulgarie	En cours	
Croatie	En cours	
Estonie	En cours	
Grèce	En cours	
Hongrie	En cours	
Lettonie	En cours	
Lituanie	En cours	
Malte	En cours	
Pologne	En cours	
Portugal	En cours	
République tchèque	En cours	
Roumanie	En cours	
Slovaquie	En cours	

⁷ G-BA. Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage XII: Ipilimumab. August 2012. Disponible sur: <http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/1542/>.

⁸ NICE. Ipilimumab for previously treated advanced (unresectable or metastatic) melanoma. December 2012. Disponible sur : <http://publications.nice.org.uk/ipilimumab-for-previously-treated-advanced-unresectable-or-metastatic-melanoma-ta268>.

⁹ Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita del medicinale per uso umano « Yervoy » (ipilimumab), february 2013. Disponible sur <http://www.gazzettaufficiale.it>.

08 RAPPEL DES PRECEDENTES EVALUATIONS

Date de l'avis (motif de la demande)	14 décembre 2011 Inscription
Indication	Traitement du mélanome avancé (non résécable ou métastatique) chez les patients adultes ayant déjà reçu un traitement
SMR (libellé)	Compte-tenu de la gravité de la pathologie concernée, de l'absence d'alternative validée par une AMM et de l'efficacité modeste observée, l'ipilimumab apporte un service médical rendu important .
ASMR (libellé)	En l'absence d'alternative validée par une AMM ¹⁰ , l'ipilimumab (YERVOY) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.
Etudes demandées	Compte-tenu de l'efficacité modeste démontrée dans l'étude pivot par rapport au gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, de la fréquence et la sévérité des effets indésirables observés avec l'ipilimumab, des études post-AMM en cours pour justifier le choix posologique (3 versus 10 mg/kg) et de l'évolution en cours de la stratégie thérapeutique, comprenant notamment l'arrivée du vémurafénib (en ATU de cohorte depuis 2011, accepté par la FDA en août 2011 et ayant obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011), la Commission de la Transparence souhaite réévaluer cette spécialité dans un an.

09 ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé :

- les données de l'étude pivot MDX010-20, déjà prise en compte dans l'avis d'inscription du 14 décembre 2011 ; dont les conclusions seront reprises dans le présent avis,
- l'analyse intermédiaire à 5 ans d'une étude de suivi l'étude CA18425 qui a inclus six études dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de l'ipilimumab,
- des données de suivi à long terme :
 - une étude réalisée chez des patients traités par ipilimumab en première ligne de mélanome métastatique (étude CA184024) qui ne sera pas développée dans cet avis dans la mesure où cette indication n'est pas validée par l'AMM,
 - un suivi à long terme de patients avec mélanome métastatique réalisé par le National Cancer Institute (Prieto 2012)¹¹,
- une méta-analyse (Dequen 2012)¹² dont l'objectif était de comparer l'ipilimumab aux autres traitements disponibles (chimiothérapies, bio-chimiothérapies et immunothérapies) en termes de survie globale. Dans cette méta-analyse, les données relatives au vémurafénib n'ont pas été incluses alors que les patients n'étaient pas sélectionnés en fonction de leur statut B-RAF.
- des données de qualité de vie issues de l'étude MDX010-020 qui seront présentées dans le paragraphe 9.1.4 du présent avis.
- le rapport intermédiaire d'une étude de cohorte rétrospective (CA 184-045) en condition réelle d'utilisation qui sera présentée dans le paragraphe 9.3.

¹⁰ A ce moment de l'évaluation, le vémurafénib était en ATU de cohorte depuis mai 2011, avait été approuvé par la FDA en octobre 2011 et avait obtenu l'avis positif du CHMP le 15 décembre 2011.

¹¹ Prieto PA et al. CTLA-4 Blockade with Ipilimumab: Long-Term Follow-up of 177 Patients with Metastatic Melanoma. Clin Cancer Res April 1, 2012;20:39-47.

¹² Dequen P et al. Systematic review and network meta-analysis of overall survival comparing 3 mg/kg ipilimumab with alternative therapies in the management of pretreated patients with unresectable stage III or IV melanoma. The Oncologist 2012;17:1376-85.

09.1 Efficacité

9.1.1 Etude MDX010-20

Rappel des conclusions de la Commission (avis du 14/12/2011) :

« L'efficacité et la tolérance de l'ipilimumab (YERVOY) chez les patients avec mélanome avancé de stade III et IV (non résécable ou métastatique) chez les patient adultes ayant déjà reçu un traitement, ont été évaluées essentiellement dans une étude randomisée en double-aveugle comparant 3 groupes ipilimumab + placebo, gp100 (vaccin peptidique expérimental sans AMM et non disponible sur le marché français)+placebo et ipilimumab + gp100, chez 676 patients HLA-A2*0201 positifs.

La médiane de survie globale a été augmentée avec l'ipilimumab par rapport au gp100 (10,12 mois versus 6,44 mois, HR 0,66 {0,51 ; 0,87}, $p=0,0026$) soit une amélioration absolue de 3,68 mois. Aucune différence n'a été observée entre ipilimumab et ipilimumab+gp100.

Compte-tenu de la méthodologie choisie dans cette étude, qui a évalué l'efficacité de l'ipilimumab par rapport et en association avec le gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM, les résultats doivent être interprétés avec prudence ; d'autant que les performances du gp100 semblent du même ordre que celles du placebo (médiane de survie sans traitement : 7 mois). En effet, bien qu'une différence de survie globale ait été observée, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable compte-tenu du choix du comparateur (Cf analyse des données).

Dans cette étude, une dégradation marquée de la qualité de vie (échelle EORTC QLQ-C30¹³) des patients a été observée dans les groupes ipilimumab (-8,8 [-13,5 ; -4,1]) et gp100 (-10,4 [-15,3 ; -5,5]) sans qu'aucune différence significative n'ait été mise en évidence entre les deux groupes: différence 1,6 [-5,0 ; 8,2], NS.

Dans cette étude des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez trois fois plus de patients du groupe ipilimumab par rapport au groupe gp100 : 9,9% dans le groupe ipilimumab, 6,8% dans le groupe ipilimumab + gp100 et 3% dans le groupe gp100. »

9.1.2 Nouvelles données : suivi à long terme

Etude CA184-025 : Cette étude de suivi ouvert avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme de l'ipilimumab en traitement de réinduction aux doses de 3 ou 10 mg/kg ou en traitement d'entretien aux doses de 0,3, 3 ou 10 mg / kg. Les objectifs secondaires étaient notamment l'évaluation de la survie globale et du taux de survie à 1 an.

Le suivi a inclus des patients traités par des doses d'ipilimumab différentes (seule la dose de 3 mg/kg étant validée par l'AMM) et issus d'études de méthodologies différentes :

- 5 études de phase II : CA 184-004 (étude randomisée double-aveugle, ipilimumab 3 ou 10 mg/kg), CA 184-007 (ipilimumab 10 mg/kg), CA 184-008 (étude non comparative, ipilimumab 10 mg/kg), CA 184-022 (étude randomisée en double-aveugle, ipilimumab 0,3, 3 et 10 mg/kg), MDX 010-08 (étude randomisée ouverte, ipilimumab 3 mg/kg),
- 1 étude de phase I : MDX 010-15 (randomisée ouverte, ipilimumab 2,8, 5, 7,5 et 10 mg/kg).

L'analyse intermédiaire à 5 ans porte sur 3 des 6 études incluses pour un total de 487 patients {CA 184-007 (n=115), CA 184-008 (n=155) et CA 184-022 (n=217)}. Des données chez des patients traités à la posologie de 3 mg/kg conforme à l'AMM sont disponibles pour seulement 72 patients.

A 5 ans, le taux de survie observé chez les 72 patients traités par ipilimumab 3 mg/kg est de 16,5 [7 ; 25,2] avec une médiane de survie de 8,74 mois [6,87 ; 12,12].

¹³ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire : ce questionnaire recouvre les mêmes domaines que l'échelle HRQoL, validée pour les études cliniques de cancérologie.

Suivis NIH (Pietro 2012)¹¹ :

Trois études de suivis de patients avec mélanome métastatiques ont été réalisées par le NIH. Au total, 177 patients issus de 3 essais non contrôlés ont été suivis dans l'objectif d'évaluer les taux réponses et les médianes de survie.

Ces suivis ont concerné des patients traités selon trois protocoles différents :

- protocole 1, n=56 : recevant ipilimumab 3 mg/kg + gp100,
- protocole 2, n=36 : ipilimumab + interleukine-2
- protocole 3, n=85 : escalade de doses d'ipilimumab (3 puis 5 puis 9 mg/kg) toutes les trois semaines.

Critères d'inclusion : patients de 18 ans et plus, avec mélanome de stade IV, un statut ECOG ≤ 2 et une expérience de vie ≥ 3 mois.

Critères d'évaluation :

- taux de réponses objectives définies par la somme des réponses partielles (réduction de la taille de la tumeur $\geq 30\%$) et des réponses complètes (disparition des lésions) ; les réponses étaient confirmées par imagerie 4 semaines après la première observation.
- Médiane de survie.

Résultats :

Protocole 1 : médiane de survie de 14 mois, taux de réponse à 5 ans de 13% (7/56 patients),

Protocole 2 : médiane de survie de 16 mois, taux de réponse à 5 ans de 22% (8/36 patients),

Protocole 3 : médiane de survie de 13 mois, taux de réponse à 5 ans de 11% (5/46 patients).

Les intervalles de confiance associés à ces résultats ne sont pas connus.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (suivi en ouvert avec comparaison inter-essai et hypothèses multiples), aucune conclusion ne peut être tirée de ces résultats.

9.1.3 Nouvelles données : méta-analyse Dequen 2012¹²

L'objectif de cette méta-analyse, réalisée et financée par les laboratoires BMS, était de comparer l'efficacité de l'ipilimumab 3 mg/kg aux alternatives disponibles regroupés en « classes thérapeutiques » (chimiothérapies, bio-chimiothérapies et immunothérapies) en termes de survie globale chez des patients avec mélanome métastatique de stade III ou IV, prétraités.

Une recherche documentaire a été réalisée sur Medline, Embase et la Cochrane database entre janvier 1970 et avril 2010. Les études sélectionnées étaient randomisées comparant l'efficacité de monothérapies ou d'association : ipilimumab, interféron-alpha, d'interleukine 2, DTIC, temozolomide, cisplatine, carboplatine, paclitaxel, fotemustine, vaccin et placebo. L'étude BRIM-2 qui a étudié l'efficacité du vémurafénib n'a pas été incluse en raison de sa méthodologie (non randomisée).

Sur ces bases, 38 études ont été identifiées et seules 15 études ont été incluses. Du fait, notamment, de l'inclusion de l'étude MDX 010-20 dans la méta-analyse, l'ipilimumab est la spécialité pour laquelle le plus grand nombre de patients a été inclus (893/2 739).

Résultats : La survie globale a été estimée à :

Immunothérapie en monothérapie : 11,1 mois [8.5–16.2],

Immunothérapie en association : 14,1 mois [9.0–23.8],

Chimiothérapie en monothérapie : 12,3 mois [6.3–28.0],

Chimiothérapie en association : 12,2 mois [7.1–23.3],

Bio chimiothérapie (interféron, interleukine) : 11,9 mois [7.0–22.0],

Ipilimumab, 0.3 mg/kg, en monothérapie : 12,6 mois [8.2–22.5],

Ipilimumab, 3 mg/kg, en monothérapie ou en association : 18,8 mois [15.5–23.0],

Ipilimumab, 10 mg/kg, en monothérapie : 18,3 mois [10.3–38.0].

Les résultats de cette méta-analyse nécessitent de prendre en compte les éléments de discussion

suivants :

- les spécialités ont été regroupées en « classe thérapeutique » ; ainsi, les différences en termes de survie globale observées dans chacune des études incluses conduisent à des sur ou sous estimations des HR observés,
- les caractéristiques des patients inclus n'étaient pas superposables notamment en ce qui concerne les facteurs pronostiques et le statut de pré-traités ou non : si 100% des patients sous ipilimumab avait été prétraités, ceci n'est pas le cas des autres études avec les autres traitements,
- la non inclusion d'études ayant évalué le vémurafénib,
- l'analyse réalisée sur des données agrégées et non sur des données individuelles.

Compte tenu de ces éléments, les résultats de cette méta-analyse, qui suggèrent que la survie globale est améliorée avec l'ipilimumab par rapport aux comparateurs (chimiothérapies, bio-chimiothérapies et immunothérapies) ne permettent de tirer aucune conclusion formelle et doivent confirmés par des essais cliniques comparatifs.

Enfin, les données relatives au vémurafénib n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse ce qui ne permet pas de positionner l'ipilimumab dans la stratégie actuelle de prise en charge des patients.

9.1.4 Données de qualité de vie issues de l'étude MDX010-020

Dans l'étude MDX 020, la qualité de vie a été analysée à partir des questionnaires EORTC QLQ-C30¹⁴ et SF-36¹⁵ (différence entre inclusion et 12^{ème} semaine).

Sur l'échelle EORTC QLQ C-30, globalement, les patients ont présenté une dégradation de leur score de qualité de vie : -8.8 [-13.5 ; -4.1] dans le groupe ipilimumab et -10.4 [-15.3 ; -5.5] dans le groupe gp100, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

Sur l'échelle SF-36, la même dégradation de la qualité de vie a été observée avec un score de -7.5 [+/-23.7] dans le groupe ipilimumab et de -10.4 (+/-26.7) dans le groupe gp100, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

09.2 Tolérance

9.2.1 Issue des études cliniques

Etude MDX010-20

Rappel des données mentionnées dans l'avis de la Commission en date du 14/12/2011 : « Dans l'étude MDX010-20, des effets indésirables ont été observés chez 549/643 patients (85,4%) : 339/380 (89,2%) du groupe ipilimumab + gp100, 106/131 (80,9%) du groupe ipilimumab et 104/132 (78,8%) du groupe gp100.

Les effets indésirables sévères (grade ≥ 3) ont été plus fréquents dans le groupe ipilimumab (26%) que dans les autres groupes traités : 19,5% dans le groupe ipilimumab + gp100 et 12,1% dans le groupe gp100.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été :

- diarrhées : 30,3% dans le groupe ipilimumab+gp100, 27,5% dans le groupe ipilimumab et 13,6% dans le groupe gp100,
- nausées : 19,2% vs 23,7% vs 17,4%,
- vomissements : 9,5% vs 12,2% vs 6,8%,

1. Revicki et al. Health related quality of life outcomes for unresectable stage III or IV melanoma patients receiving ipilimumab treatment - Health and Quality of Life Outcomes 2012, 10:66

¹⁵ BresMed. Ipilimumab Second Line French Dataset Analysis (EORTC QLQ-C30, SF-36). Report. December 2012.

- fatigue : 23,9% vs 24,4% vs 19,7%,
- prurit : 17,6% vs 24,4% vs 11,4%,
- rash : 17,9% vs 19,1% vs 3,8%.

Dans cette étude des arrêts de traitement pour effets indésirables ont été observés chez trois fois plus de patients du groupe ipilimumab par rapport au groupe gp100 : 9,9% dans le groupe ipilimumab, 6,8% dans le groupe ipilimumab+gp100 et 3% dans le groupe gp100. »

Etude CA 184-025

Dans cette étude, des effets indésirables ont été observés chez 79 à 87% des patients traités. Les effets indésirables les plus fréquents ont été : diarrhée, prurit et éruption cutanée.

Après 5 ans de suivi, 143 décès ont été observés (57,7% des patients) mais aucun n'a été considéré comme lié au traitement.

Suivis NIH

L'incidence des événements indésirables de grade III et IV a été de :

- 29% chez les patients du protocole 1,
- 17% des patients du protocole 2,
- 32% chez les patients du protocole 3.

Ces événements ont été plus fréquemment observés chez les patients répondeurs par rapport aux non-répondeurs.

Les événements indésirables les plus fréquemment observés ont été des troubles gastro-intestinaux : gastro-entérite, gastrite, colite... Une perforation du colon a été observée chez un patient.

Méta-analyse Dequen 2012

La tolérance n'a pas été étudiée dans cette méta-analyse.

9.2.2 Issues des PSUR

L'analyse des derniers rapports périodiques de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 25 mars 2011 au 24 septembre 2012, permet d'estimer l'exposition des patients au traitement à 7 201 patients-année. Au cours de cette période, 4 566 effets indésirables graves ont été observés dont 738 non attendus.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été des : diarrhées (177), cancer de novo (435) colites (366), insuffisance hypophysaire (124) augmentation des ALAT ou ASAT (337) et fièvre (105).

Les effets indésirables graves non listés les plus fréquents ont été : décès (140), embolie pulmonaire (29), faiblesse musculaire (28).

Cependant, ces données ne mettent pas en évidence de nouveau signal.

9.2.3 Issues du RCP

Selon le RCP : « YERVOY est le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive. La plupart, dont des effets sévères, se sont résolus après l'instauration d'un traitement médical approprié ou l'arrêt de YERVOY.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥ 10% of patients), chez les patients qui ont reçu YERVOY 3 mg/kg en monothérapie au cours de l'étude MDX010-20, étaient les suivants : diarrhée, rash, prurit, fatigue, nausée, vomissement, diminution de l'appétit, et douleur abdominale. La plupart étaient d'intensité légère à modérée (grade 1 ou 2). YERVOY a été arrêté suite à des effets indésirables chez 10% des patients. »

Depuis le premier examen de cette spécialité, des modifications du RCP ont été réalisées avec notamment l'ajout d'effets indésirables : sarcoïdose, hypoacousie, encéphalite, myosite, polymyosite et myosite oculaire.

De plus, les pourcentages relatifs aux rashes et prurit ont été ajoutés dans le RCP.

09.3 Données d'utilisation en vie réelle

9.3.1 Etude CA 184-045

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective de patients avec mélanome de stade III ou IV menaçant le pronostic vital, sans alternative thérapeutique (en échec ou intolérance aux autres traitements), ayant été éventuellement inclus dans un essai clinique (suivi post-essai), suivis en condition réelles dans le cadre d'un programme compassionnel mis en place aux Etats-Unis, au Canada, en Argentine et au Brésil.

L'étude a débuté en août 2007. L'ipilimumab a été initialement utilisé à la posologie de 10 mg/kg (hors AMM) ; cette posologie a ensuite été modifiée compte-tenu des résultats de l'étude pivot MDX010-20.

Ainsi, les patients ont été traités selon deux schémas posologiques selon le moment de l'inclusion :

- 10 mg/kg toutes les 3 semaines (4 cycles) puis toutes les 12 semaines
- 3mg/kg avec ou non ré-induction.

Les critères primaires et secondaires n'ont pas été définis dans le protocole ; aucune analyse statistique n'a été prévue, les données disponibles sont utilisées à titre purement descriptif.

L'analyse a porté sur les critères suivants :

- Efficacité : analyse de la survie globale (définie comme le délai entre la première dose d'ipilimumab et le décès) et taux de survie à 1 an (définie comme la probabilité que le sujet soit vivant un an après la première dose administrée).
- Tolérance : effets indésirables, décès, exposition des patients.

Résultats :

Seule une analyse intermédiaire est disponible. Au total 2 776 patients ont reçu de l'ipilimumab à la dose de 3 mg/kg et des résultats sont disponibles pour 2 155 patients (78%).

La médiane d'exposition au traitement a été de 4, 0 [1 – 12] cycles de traitement,

Efficacité :

Il a été observé :

- une survie globale médiane de 7,6 mois [7,0 - 8,1] ;
- un taux de survie globale à un an de 38% [0,35 , 0,40] ; ce taux de survie a été de 50% [0.47, 0.53] chez les patients ECOG 0 (représentant 50,9% des patients inclus et suivis dans l'étude), de 28% [0.24, 0.31] chez les patients ECOG 1 (41,1% des patients) et de 8% [0.03, 0.13] chez les patients ECOG 2 (7,7% des patients).
- des arrêts de traitement : 2089/2155 patients ont arrêté l'étude (97%) ; la principale raison en a été la progression de la maladie (52% des patients).

Tolérance :

Des effets indésirables ont été observés chez 1457/2155 patients (67,6%) ; ces effets indésirables ont été sévères (grade III ou IV) chez 14,4% des patients. Les effets indésirables les plus fréquemment observés (>10%) ont été : prurit (24%), fatigue et diarrhée (23%), éruptions cutanées (20%) et nausées (10%). Dix sujets (0,5%) rapportés perforations gastro-intestinales liées à l'ipilimumab.

Un total de 672 patients (31%) est décédé dans les 70 jours suivants l'administration de la dernière dose.

Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (étude ouverte, absence de définition de critère principal et d'hypothèse, sans analyse statistique, rapport intermédiaire...), les données disponibles sont purement descriptives et doivent être confirmées par des essais cliniques comparatifs.

09.4 Résumé & discussion

Principaux résultats d'efficacité

Dans l'étude Pivotal (MDX-010-20), la médiane de survie globale a été plus importante avec l'ipilimumab qu'avec le gp100 (10,12 mois versus 6,44 mois, HR 0,66 [0,51 ; 0,87], $p=0,0026$) soit une amélioration absolue de 3,68 mois. Aucune différence n'a été observée entre ipilimumab et ipilimumab+gp100.

Compte-tenu de la méthodologie choisie dans cette étude, qui a évalué l'efficacité de l'ipilimumab par rapport et en association avec le gp100, molécule qui ne dispose pas d'AMM dans le mélanome métastatique, ses résultats doivent être interprétés avec prudence. Ceci d'autant plus que les performances du gp100 semblent du même ordre que celles du placebo (médiane de survie sans traitement : 7 mois). En conséquence, l'apport thérapeutique de l'ipilimumab est difficilement quantifiable compte-tenu du choix du comparateur.

Dans cette étude, la qualité de vie a été analysée à partir des questionnaires EORTC QLQ-C30 et SF-36 (différence entre inclusion et 12^{ème} semaine). Sur l'échelle EORTC QLQ C-30, les patients ont présenté une dégradation de leur score de qualité de vie : -8.8 [-13.5 ; -4.1] dans le groupe ipilimumab et -10.4 [-15.3 ; -5.5] dans le groupe gp100, sans différence entre les groupes.

Sur l'échelle SF-36, la même dégradation de la qualité de vie a été observée avec un score de -7.5 [+/-23.7] dans le groupe ipilimumab et de -10.4 (+/-26.7) dans le groupe gp100, sans différence entre les groupes.

Dans l'étude de suivi en ouvert (CA184-025), une analyse intermédiaire à 5 ans, portant sur 3 des 6 études incluses ($n=487$), est disponible. Des données chez des patients traités à la posologie de 3 mg/kg conforme à l'AMM sont disponibles pour seulement 72 patients. Chez ces patients, à 5 ans, le taux de survie observé a été de 16,5 [7 ; 25,2] avec une médiane de survie de 8,74 mois [6,87 ; 12,12]. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (ouverte, sans comparateur) ces résultats doivent être interprétés avec prudence.

Dans le suivi ouvert mis en place par le NIH, 177 patients issus de 3 essais non contrôlés ont été suivis dans l'objectif d'évaluer les taux réponses et les médiane de survie. Compte-tenu de la méthodologie de cette étude (suivi en ouvert avec comparaison inter-essai et hypothèses multiples), ces résultats ne peuvent être interprétés et pris en compte.

Dans la méta-analyse de Dequen, réalisée et financée par les laboratoires BMS, qui a inclus 15 essais, les taux de survie globale de l'ipilimumab seul ou en association ont été comparés aux alternatives disponibles regroupées en « classes thérapeutiques » (chimiothérapies, biochimiothérapies et immunothérapies). Les résultats de cette méta-analyse nécessitent de prendre en compte les éléments de discussion suivants :

- les spécialités ont été regroupées en « classe thérapeutique » ; ainsi, les différences en termes de survie globale observées dans chacune des études incluses conduisent à des sur ou sous estimation des HR observés,
- les caractéristiques des patients inclus n'étaient pas superposables notamment en ce qui concerne les facteurs pronostiques et le statut de prétraités ou non ; si 100% des patients sous ipilimumab avait été prétraités, ceci n'est pas le cas dans les autres études.
- la non inclusion d'études ayant évaluées le vémurafénib.
- cette méta-analyse a été effectuée sur des données agrégées et non sur des données individuelles.

Compte tenu de ces éléments, les résultats de cette méta-analyse, qui suggèrent que la survie globale est améliorée avec l'ipilimumab par rapport aux comparateurs (chimiothérapies, biochimiothérapies et immunothérapies) ne permettent de tirer aucune conclusion formelle et doivent confirmés par des essais cliniques comparatifs.

Les données relatives au vémurafénib n'ont pas été incluses dans cette méta-analyse ce qui ne permet pas de positionner l'ipilimumab dans la stratégie actuelle de prise en charge des patients.

Compte-tenu de la méthodologie de l'étude de cohorte rétrospective CA 184-045 (étude ouverte, absence de définition de critère principal et d'hypothèse, absence d'analyse statistique, rapport

intermédiaire...), les données disponibles sont purement descriptives et doivent être confirmées par des essais cliniques comparatifs.

Principaux résultats de tolérance

Les effets indésirables graves (stade III et IV) sont fréquents avec l'ipilimumab (1 à 5 %). Les plus fréquemment observés sont : diarrhées et colites sévères, hépatotoxicité, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Guillain-Barré, hypopituitarisme sévère.

L'ipilimumab a été le plus souvent associé à des effets indésirables résultant d'une activité immunitaire augmentée ou excessive.

Discussion :

Les nouvelles données disponibles depuis le premier examen par la Commission (suivi en ouvert de l'étude pivot à 5 ans, suivi de cohorte NIH, données à 60 mois de l'étude pivot et recherche bibliographique) apportent des informations à plus long terme mais, compte tenu de leur méthodologie, doivent être interprétés avec prudence.

La Commission regrette que les données relatives au vémurafénib n'aient pas été incluses dans la méta-analyse fournie au dossier ce qui ne permet pas de positionner l'ipilimumab dans la stratégie actuelle de prise en charge des patients avec mélanomes métastatiques.

Enfin, les nouvelles données fournies ne permettent pas de justifier l'efficacité de l'ipilimumab chez des patients en échec au vémurafénib, la Commission de la transparence ne peut donc toujours pas se prononcer quant à l'intérêt de l'ipilimumab dans cette population.

L'ensemble des données disponibles montrent que la durée de réponse avec l'ipilimumab est assez longue mais que le nombre de répondeurs est faible et qu'aucun facteur prédictif de réponse n'a, à ce jour, été identifié. Compte-tenu de la proportion faible de patients répondant à l'ipilimumab (< 10 %) et de son délai d'action (supérieur à 3 mois), l'utilisation d'ipilimumab devrait être réservée aux patients en situation d'échappement non agressif, c'est-à-dire des patients avec des métastases en échappement avec progression lente, état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois.

09.5 Programme d'études

Le laboratoire a fait part de 3 études ou développement en cours ; deux études ont été demandées dans le cadre du PGR :

- Une étude prospective observationnelle épidémiologique en post-commercialisation (CA184143, étude IMAGE), qui est en cours pour évaluer le profil de tolérance de l'ipilimumab dans son utilisation en conditions réelles.
- Une étude comparative randomisée en double aveugle de phase III (CA184169) visant à évaluer l'efficacité en termes de survie et la tolérance de l'ipilimumab 3mg/kg versus ipilimumab 10 mg/kg chez des sujets atteints de mélanome non résecable ou métastatique précédemment traités ou non traités.

Un Plan d'Investigation Pédiatrique pour le mélanome, approuvé par le Comité Pédiatrique Européen (PDCO) (décision de l'EMA du 10 juin 2011), est également en cours de réalisation.

La Commission souhaite avoir des données de l'effet de l'ipilimumab chez des patients en échec au vémurafénib.

Les mélanomes métastatiques sont associés à un pronostic défavorable (médiane de survie de 7 mois).

La prise en charge actuelle s'oriente dès le diagnostic vers une sélection des patients en fonction de l'existence ou non de la mutation B-RAF (retrouvée dans 40 à 60% des cas^{5,6}). Dès lors, deux situations sont envisageables :

- Patients avec mutation B-RAF : le choix du traitement passe alors par une thérapie ciblée représentée par le vémurafénib (ZELBORAF) en première intention.
- Patients sans mutation B-RAF : le traitement repose sur un traitement de chimiothérapie classique reposant sur la dacarbazine, la temozolomide, ou la fotémustine. Les hautes doses d'IL-2, le paclitaxel (hors AMM) en association ou non au carboplatine (hors AMM), peuvent également être utilisés avec des taux de réponses modestes de l'ordre de 20% et des taux de rémissions complètes de moins de 5% (NCCN Guidelines Version 2.2013).

Les récurrences de mélanomes sont résistantes à la plupart des thérapeutiques classiques notamment la dacarbazine ou les cytokines. Ainsi, en deuxième ligne :

- chez les patients sans mutation B-RAF en échec à au moins une ligne de traitement par chimiothérapie, le traitement par YERVOY peut être proposé compte tenu des résultats de l'étude MDX010-20, du profil de tolérance de YERVOY et de l'évolution de la stratégie thérapeutique décrite ci-dessus.
- Chez les patients avec mutation B-RAF en échec de vémurafénib⁴ :
 - En présence d'une évolutivité rapide, la dacarbazine est recommandée,
 - En présence d'une évolutivité lente, la dacarbazine est recommandée, l'ipilimumab ou la témozolomide peuvent être proposés après discussion en RCP (réunion de concertation pluridisciplinaire) ; néanmoins, la Commission de la transparence ne peut se prononcer quant à l'intérêt de l'ipilimumab dans cette population en l'absence de donnée clinique d'efficacité disponible de l'ipilimumab après échec de Vemurafenib.

L'ensemble des données disponibles montrent que la durée de réponse avec l'ipilimumab est assez longue mais que le nombre de répondeurs est faible et qu'aucun facteur prédictif de réponse n'a, à ce jour été identifié. Compte-tenu de la proportion faible de patients répondant à ipilimumab (< 10 %) et de son délai d'action (supérieur à 3 mois), l'utilisation de l'ipilimumab devrait être réservée aux patients en situation d'échappement non agressif ou à évolutivité lente^{16, 17}, c'est-à-dire des patients avec peu de sites métastatiques, peu de métastases, en échappement avec évolution lente (sur plusieurs mois), un état général conservé et une espérance de vie supérieure à 3 mois.

¹⁶ Paolo A Ascierto et al. Sequencing of BRAF inhibitors and ipilimumab in patients with metastatic melanoma: a possible algorithm for clinical use. J Transl Med. 2012; 10: 107.

¹⁷ Shahabi V et al. Assessment of association between BRAF-V600E mutation status in melanomas and clinical response to ipilimumab. Cancer Immunol Immunother 2012;61(5):733-7.

011 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

011.1 Amélioration du Service Médical Rendu

Au regard des nouvelles données disponibles, l'ipilimumab (YERVOY) conserve son amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la stratégie thérapeutique.

011.2 Population cible

La population cible de YERVOY est celle des patients ayant un mélanome non résecable ou métastatique ayant déjà reçu un traitement. Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- Prévalence des mélanomes de stade III et IV :

D'après les données FRANCIM, la prévalence partielle instantanée calculée à la fin de 2004 était de 31 278 cas de mélanomes dont 28 968 sans métastase et 2 310 avec métastases (stade IV)¹⁸. L'évolution de la prévalence des mélanomes avancés dans le temps peut être considérée comme légèrement croissante. En prenant l'hypothèse d'une évolution de la prévalence équivalente à celle de l'évolution de l'incidence brute de 2,2 % par an¹⁹, on estime la prévalence des mélanomes de stade IV à la fin 2012 à environ 2 700.

La prévalence des cas de mélanome de stade III non opérables n'est pas précisément connue. Dans l'étude MELODY, l'échantillon à l'inclusion comprenait 195 patients de stade IV et 23 patients de stade III non résecable à l'inclusion soit un ratio de 11,8 % entre ces deux catégories de patients. Sur cette base, le nombre de cas prévalents de mélanome de stade III non résecable est estimé à environ 300.

Compte-tenu de la stratégie thérapeutique d'optimisation de la prise en charge de ces patients, une recherche des mutations B-RAF, retrouvée chez 40 à 60 % des patients des patients avec mélanomes avancés¹², sera effectuée. Dès lors, deux situations sont envisageables :

- Absence de mutation BRAF :

On estime entre 1 200 et 1 800 le nombre de patients atteints d'un mélanome cutané avancé sans mutation du gène BRAF. Dans l'étude MELODY, 91 % des patients sans mutation du gène BRAF avaient reçu un traitement systémique et 89 % étaient non répondeurs à un premier traitement.

La population cible d'ipilimumab chez les patients sans mutation du gène BRAF serait comprise entre 900 et 1 500. Il s'agit d'un maximum, car compte-tenu de son délai d'action (supérieur à 3 mois), l'ipilimumab n'étant pas recommandé en cas d'échappement d'un mélanome agressif (évolutivité rapide).

- Présence de mutation BRAF :

On estime à 1 200 à 1 800 le nombre de patients atteints d'un mélanome cutané avancé avec mutation du gène BRAF.

¹⁸ Binder-Foucard F, Olteanu S, Levrat F et al. Incidence and prevalence of cutaneous melanoma in France: a population based study from eight cancer registries. Abstract ISPOR 2009. Value in Health 2009, Vol. 12, Issue 7, Page A261, PCN28

¹⁹ ETUDE COLLABORATIVE FRANCIM, Hospices Civils de Lyon, InVS, CépIdc. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Fiche : Mélanome de la peau. 30 janvier 2008.

Les premières données publiées disponibles (FDA) permettent d'estimer à environ 50 % les patients ne répondant pas au vemurafenib, soit 600 à 900 patients. En l'absence de donnée d'efficacité de l'ipilimumab chez les patients en échec de vemurafénib, il n'est pas certain que ces patients soient à intégrer dans la population susceptible de recevoir de l'ipilimumab.

Ainsi, au total la population cible de YERVOY chez les patients avec un mélanome non résécable ou métastatique ayant déjà reçu un traitement peut être estimée entre 1500 et 2400 patients mais cette population cible est surestimée dans la mesure où YERVOY doit être réservé aux patients en échappement d'un mélanome non agressif (c'est-à-dire d'évolutivité lente caractérisée par peu de sites métastatiques, peu de métastases et une évolution sur plusieurs mois), population qui ne peut être quantifiée.